

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1964 - N° 33

TITRE de la THESE

Contribution à l'étude quantitative et qualitative des plaquettes
dans les cirrhoses alcooliques du foie

Etude de l'adhésivité par le test de BORCHGREVINK

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 10 Mars 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

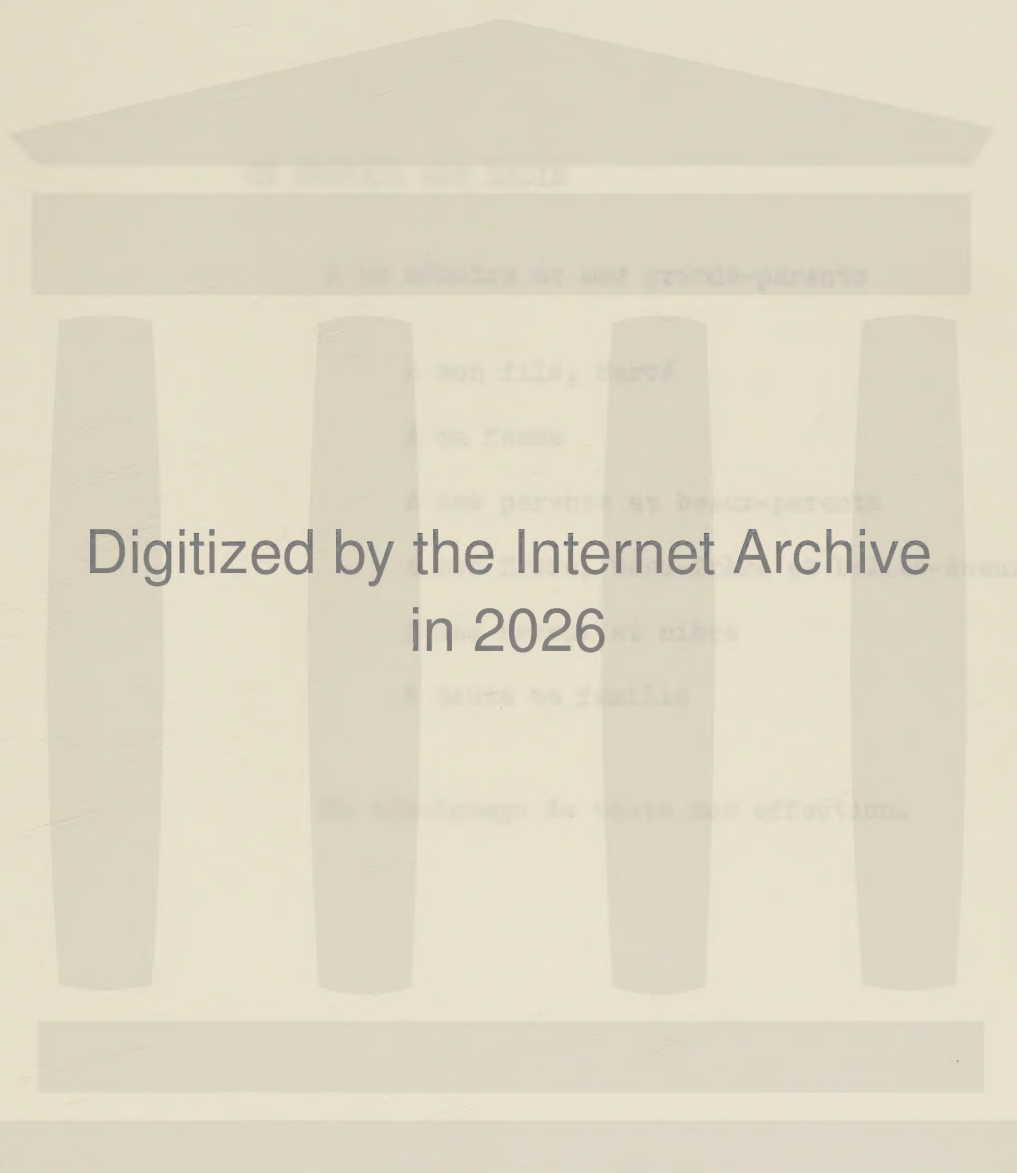
par

NOM - Prénom

L E B E L Jean-Pierre

né le 27 Mai 1937

à LIMANTON (Nièvre)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CE TRAVAIL EST DEDIE

A la mémoire de mes grands-parents

A mon fils, Hervé

A ma femme

A mes parents et beaux-parents

A mon frère, beau-frère et belles-soeurs

A mes neveux et nièce

A toute ma famille

En témoignage de toute mon affection.

A la mémoire de Monsieur le Professeur P. ETIENNE-MARTIN.

Il nous a accueilli avec bienveillance et a guidé nos débuts de jeune étudiant. A l'amphithéâtre, il nous a fait bénéficier de sa science médicale, nous exposant avec clarté et simplicité les questions les plus ardues. Chaque jour, auprès de lui, nous avons appris l'importance fondamentale de l'examen clinique du malade, admiré la sûreté de son diagnostic. Sa disparition tragique nous a privé trop tôt d'un Maître prestigieux dont le souvenir nous reste cher.

A notre Maître

Monsieur le Professeur P. CORTET

Nous avons eu la chance de passer plusieurs semestres à ses côtés. Il nous a fait profiter de son riche enseignement et de son expérience. Dans le service, nous avons admiré ses sentiments profondément humains et son dévouement auprès des malades. Maintes fois, il nous a apporté aide dans les difficultés, réconfort moral dans les peines. Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a témoignée en nous chargeant de ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé C. KLEPPING

Après nous avoir appris combien était importante la connaissance parfaite de la séméiologie, il a continué auprès de nous l'oeuvre de M. P. ETIENNE-MARTIN. Nous avons admiré l'étendue de ses connaissances, la clarté de ses explications, envié son sens clinique. Nous avons mesuré auprès de lui l'importance de la vivacité d'esprit, de la rigueur et de l'honnêteté intellectuelle. Son accueil fut toujours très cordial et nous avons bénéficié de ses conseils. Il nous a fourni une aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

A mes JUGES

- Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Avec toute notre reconnaissance pour avoir
bien voulu présider notre thèse.

- Monsieur le Professeur REVOL

Nous le remercions d'avoir bien voulu
s'intéresser à notre travail et le juger.

- Monsieur le Professeur Agrégé G. BRETTE

qui nous a accueilli avec beaucoup de
cordialité.

A mes MAITRES

Monsieur le Professeur F. CABANNE

Nous avons eu la chance de pouvoir suivre ses cours au laboratoire d'anatomo-pathologie. Nous avons admiré la richesse et la précision de son enseignement. Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur VEILLET

Monsieur le Professeur Agrégé J. BOUHEY

Monsieur le Docteur G.C. LECLERC

Monsieur le Docteur B. MIGNOT

Monsieur le Docteur JEANNIN

Monsieur le Professeur Agrégé M. ALISON

Monsieur le Docteur PUGEAUT

Ils nous ont patiemment initié aux difficultés de la médecine infantile.

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. CHAPUIS

Son expérience et son enseignement nous furent particulièrement précieux.

A Monsieur le Docteur J. DEVANT, chef du service d'Hématologie du Centre de Transfusion sanguine de Dijon, qui a contribué à l'élaboration de cette thèse. Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A tous mes amis.

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE : Membre de l'Institut.

M. H. HERMANN : Correspondant de l'Institut. Doyen : M. J.F. CIER

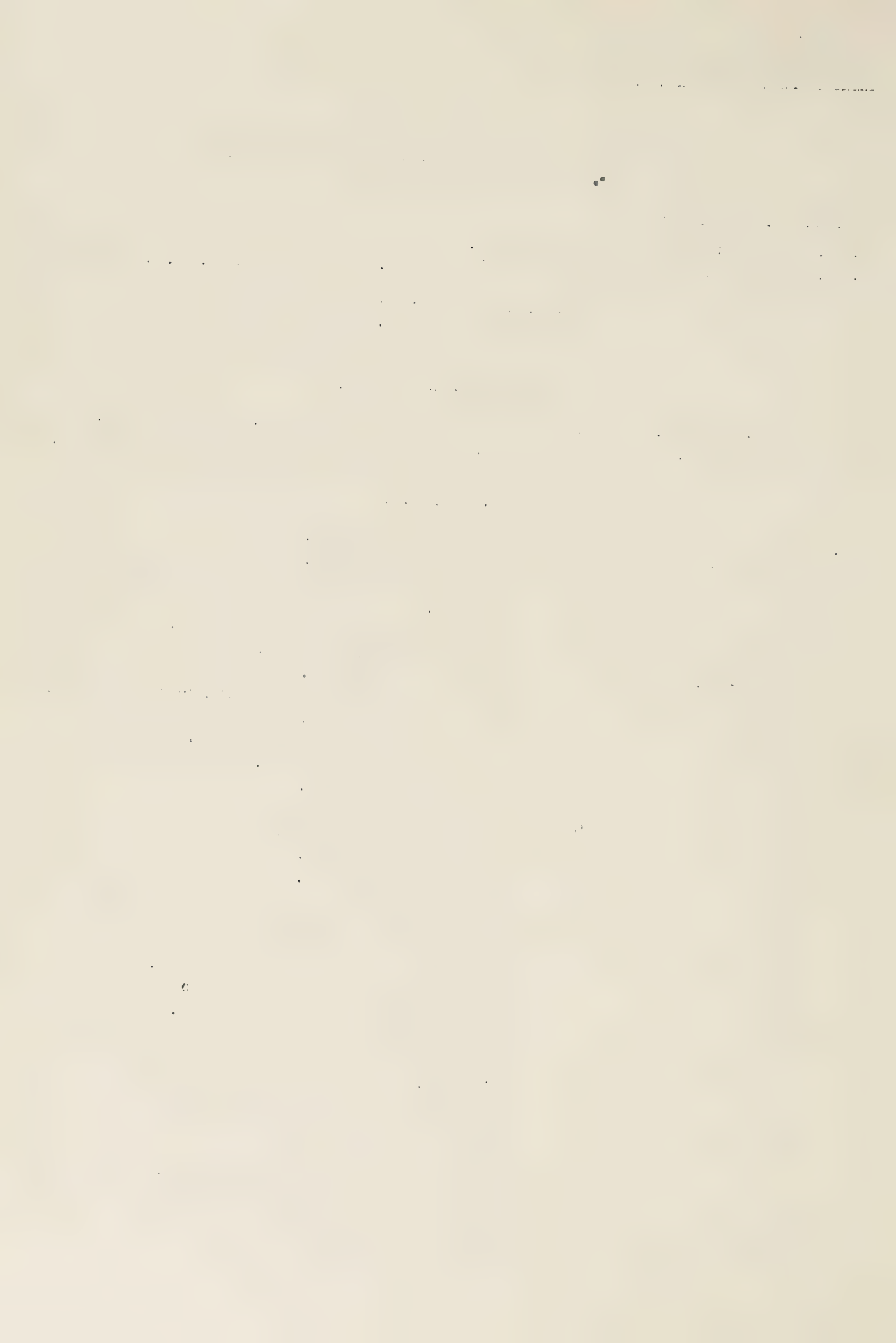
Assesseurs : MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS (dét. à Beyrouth)	Physique biologique.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audiq-phonologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie.
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres.
DARGENT	Clinique carcinologique.
GUICHARD	Anatomie pathologique.



MM. GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre	Clinique de Chirurgie cardiaque.
X	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X	Biologie médicale et pharmacodynamie.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie.
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique.
MORET	Physique biologique.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Mm. CREYSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
PINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
de SOLLIERS	Chimie analytique.

MM. TOLOT	Médecine du travail.
DESPIERRE	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
de MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J.P.	Médecine générale.
DELEUZE R.	Anesthésiologie.
GIRAUD M.	Electroradiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. DUROUX	Anatomie.
BRETTE	Thérapeutique.
BOUCHET	Anatomie.
FAVRE-GILLY	Hématologie.
GIROD	Histologie et embryologie.
GRAS	Chimie biologique.
MALLEIN	Chimie analytique.
RIFFAT	Hygiène.
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
FLANDROIS	Physiologie.
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

AGREGES EN EXERCICE

MM. BURTIAULT	Obstétrique.
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.
JAUBERT DE BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophtalmologie.
COLIN	Médecine légale.
COLOMB	Dermatologie.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURANT	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.

MM. ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSÉ	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophtalmologie.
KALB	Pneumo-phtisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DUMAS	Stomatologie.
FRIES	Médecine générale.
GARMIER	Obstétrique.
LAMBERT	Médecine générale.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
NOEL	Médecine générale.
ROBERT	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Monsieur le Professeur L. REVOL

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Professeur Agrégé G. BRETTE

I N T R O D U C T I O N

Les hémorragies des cirrhoses alcooliques du foie dont l'importance fut maintes fois mise en évidence, émaillent l'évolution de la maladie allant de l'accident cutané à l'hémorragie viscérale, pouvant être le signe révélateur ou l'accident terminal. Les plus fréquentes sont les hémorragies digestives isolées ou associées à d'autres manifestations de la cirrhose. Ces hémorragies sont graves par leur répétition, par leur importance, mais surtout par leur retentissement sur l'évolution de la maladie : aggravation d'une poussée évolutive, survenue d'un coma hépatique.

La pathogénie particulièrement complexe n'est certes pas élucidée mais quelques points sont acquis. Rappelons brièvement quelques mécanismes ce qui nous permettra de situer le plan du propos que nous allons ensuite essayer d'exposer.

L'hypertension portale décrite pour la première fois par GILBERT et VILLARET, il y a cinquante ans, joue un rôle important : elle est la conséquence du blocage circulatoire intra-hépatique progressif que réalise la sclérose et l'hyperplasie nodulaire de régénération.

Une fois constituée, l'hypertension portale va distendre progressivement les petits vaisseaux de la sous-muqueuse digestive et les veines collatérales qui relient la circulation porte à la circulation cave à ses deux extrémités d'où l'apparition de varices oesophagiennes, gastriques et hémorroïdaires. La fréquence des varices oesophagiennes au cours des cirrhoses et leur responsabilité dans le déclenchement d'une hémorragie digestive sont diversement appréciées : PALMER, par examen endoscopique, les trouve chez soixante pour cent environ des sujets cirrhotiques et chez vingt trois pour cent seulement à l'examen radiologique. Dès 1938, BARIETY écrivait : "la pathogénie des hématoméses des cirrhoses gravite autour du syndrome

d'hypertension portale". Cette théorie vit son triomphe consacré par le VI^e Congrès des sociétés nationales européennes et méditerranéennes de Gastro-Entérologie (1954) et par le Congrès de Médecine de Paris de 1958. De celle-ci, on a déduit des procédés thérapeutiques chirurgicaux : compression ou ligature des varices oesophagiennes mais surtout diminution de l'hypertension portale par différents types d'anastomose. Cette pathogénie a reçu un certain nombre de critiques : elle n'est pas retrouvée de façon constante chez les cirrhotiques qui saignent ; les cas de rupture de varices oesophagiennes vérifiés par l'autopsie sont relativement rares.

Pour donner une hémorragie digestive, un facteur d'appoint paraît utile à l'hypertension portale : facteur local comme une gastrite, une oesophagite, facteur général comme un trouble d'hémostase.

Une relation certaine semble exister d'ailleurs, par surcroît, entre l'hypertension portale et le système hémostatique. TRUCHOT dans une thèse signale que ses 7 observations avec hypertension portale s'accompagnent d'une thrombopénie importante, presque toujours au-dessous de 100.000. Des anomalies variées de la coagulation et de l'hémostase ont été constatées ou avancées pour expliquer le mécanisme des hémorragies.

Le temps de saignement est rarement prolongé, le plus souvent normal (Doris MENACHE).

L'hypoprothrombinémie est fréquente et à des taux variés dans les cirrhoses : c'est un témoin assez fidèle de l'évolution et de la gravité de la maladie. En fait, le pourcentage d'activité prothrombinique explore, en plus de la prothrombine vraie ou facteur II, le facteur STUART, la proconvertine et la proaccélérine dont l'origine hépatique et l'abaissement précoce ont été démontrés en cas d'atteinte hépatique (ALAGILLE - HARTMANN - FAUVERT).

La diminution du fibrinogène est le plus souvent modérée et n'atteint des taux extrêmes que pour des atteintes hépatiques sévères. Des études importantes ont établi ces dernières années, de façon indiscutable, la fréquence de la fibrinolyse latente des cirrhoses. Les pourcentages sont différents suivant les auteurs mais toujours élevés. FAVRE-GILLY, CROIZAT et THOUVEREZ, 28,5 %.

DAUSSET, PARAF et CAROLI 47 %, FAUVERT (sur 14 cas, 100 %, BRETTE FAVRE-GILLY et TISSOT 40 %. Si la fibrinolyse aiguë est hautement péjorative, annonçant des accidents hémorragiques dramatiques, la fibrinolyse latente est d'une valeur pronostique discutée: signification hémorragique indubitable pour certains (CROIZAT et FAVRE-GILLY), moins absolue dans d'autres études (DAUSSET, PARAF et CAROLI), (BRETTE, FAVRE-GILLY et TISSOT). L'intérêt de sa connaissance est l'institution d'une thérapeutique par les anti-enzymes (FRAISSE).

Si certains faits paraissent bien établis, hypertension portale, possibilité d'hémorragie digestive par ulcus gastro-duodénal ou hernie hiatale, rôle du complexe prothrombinique, du fibrinogène et de la fibrinolyse, d'autres le sont moins, en particulier celui des plaquettes dont la physiologie est à l'ordre du jour. Nous les avons déjà vus intervenir à propos de l'hypertension portale. Il y a bien longtemps, PE.WEIL avait attiré l'attention sur elles. CHABROL et ABRAMI ont contribué beaucoup à leur étude. LEVRAT et TRUCHOT ont montré que cette thrombopénie est plus fréquente qu'on ne l'a donnée classiquement puisqu'il n'y a de chiffres normaux (au-delà de 200.000) que dans 23,7 % de leurs 119 observations. Ces auteurs ont montré un rapport net entre la thrombopénie, les modifications de l'hémostase et la fréquence des manifestations hémorragiques.

Ayant eu l'occasion d'étudier l'adhésivité des plaquettes dans diverses affections hémorragiques, notre Maître, M. le Professeur CORTET nous a demandé d'étudier les cirrhoses alcooliques que nous avons soignées, sous cet angle plaquettaire, numérique et fonctionnel. C'est ce travail que nous allons maintenant exposer.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES PLAQUETTES

Il nous a semblé indispensable au début de ce travail de faire le rappel des notions actuellement admises sur les plaquettes et de faire le point des travaux récents dont elles sont l'objet.

Ces éléments figurés du sang, déjà mis en évidence par HEWSON (1773) sous le nom de granulations libres, furent appelés globulins en 1846 par DONNE. Depuis elles ont été abondamment étudiées.

Leur naissance à partir des grandes cellules de la moëlle, hypothèse qui avait été formulée en 1906 par WHRIGT n'est plus discutée ; il a fallu attendre 50 ans pour observer ce phénomène sur le vivant, chaque mégacaryocyte donnant, par bourgeonnement et fragmentation, naissance à environ 2000 éléments de forme irrégulièrement arrondie dont la dimension oscille entre 2 et 3 μ contenant, outre un cytoplasme finement granuleux, de nombreuses granulations azurophiles. Ces plaquettes ont une durée de vie relativement brève et les méthodes d'études par le chrome radioactif (VAN ROOD et LOELIGER) permettent de penser qu'elle ne dépasse pas 9 jours. Elle serait plus longue chez le sujet splénectomisé, pouvant atteindre 11 jours (NAJEAU, LARRIEU et J. BERNARD).

La connaissance de leur rôle a fait l'objet de nombreux travaux ; HAYEM notait déjà leur tendance à s'agglomérer, alors que certains auteurs comme LE SOURD et PAGNIEZ (1914) niaient leur intervention dans la coagulation in vitro mais remarquaient que le caillot d'un sang déplaquetté était irrétractile. BIZZOZZERO en 1882 avait fait une étude sur tissu vivant transparent et c'est cette même technique qui a permis de préciser les différentes réactions qui aboutissent à la formation du clou hémostatique plaquettaire.

En 1914, STUBEL fait une observation systématique des plaquettes sur fond noir, mais c'est surtout FONIO qui décrit en 1942

deux méthodes d'observation toujours en usage et reprises peu après par REVOL en France : étude des thrombocytes sur le plasma citraté après sédimentation ou centrifugation lente, montrant l'étalement et l'émission de pseudopodes sur les parois du tube en verre, ou étude sur le sang natif permettant d'observer l'intégration des plaquettes au caillot et leur adhésion à la lame.

Ces dernières années, le microscope électronique et les techniques histo-chimiques (WALTHER, SEEGER, SHIRLEY, A. JOHNSON, J. A. PENNER, F. DUCKERT et PYONG HEE LEE aux U.S.A., HISAO MORITA, TOSHIO ASADA au Japon, PEDDRAZINI en Italie) ont permis de préciser leur structure et leurs constituants. Elles ont confirmé le rôle des plaquettes à tous les temps de l'hémostase.

Une remarquable mise au point a été faite à la séance de la société française d'Hématologie par P. A. OWREN où il étudie l'hémostase jusqu'à la formation du clou plaquettaire hémostatique. Nous nous inspirerons de son étude.

Dès les premières secondes, les plaquettes adhèrent aux cellules endothéliales lésées par l'atteinte vasculaire et aux fibres de collagène présentes sur la surface de la blessure (ROSKAM, BOUNAMEAUX et HUGUES). M. ZUCKER de New-York attribue cette adhésivité à un principe appelé thrombadhésine qui permet une adhésion normale dans la maladie de Willebrand. BOUNAMEAUX l'attribue à des forces électrostatiques, ce qui explique qu'elle puisse se produire sur des surfaces non spécifiques (SO₄ Ba, quartz, etc...), HOVIG a montré que l'adhésion survenait dans une suspension de particules de collagène lavées et de plaquettes : on ignore les propriétés essentielles des surfaces qui sont capables d'attirer les plaquettes ; la réaction nécessiterait la présence d'ions calcium ou magnésium, elle serait inhibée par les antihistaminiques, les antipaludéens, et la cocaïne.

Pour les auteurs américains BRINKHOUS, LEROY, CORNELL, BROWN, HAZLEHURST, et VENMARD, les conditions optima pour une bonne adhésivité plaquettaire sont réalisées lorsque les plaquettes ont une concentration supérieure à 20.000 par mm³. Les plaquettes chauffées ou congelées perdent leur pouvoir d'adhésivité. Un facteur

d'agglutination plaquettaire a été découvert dans le sérum qui, thermolabile et non dialysable, agirait indépendamment des autres facteurs de la coagulation, y compris des ions Ca et des facteurs anti-hétophiliques. Ces expériences ont été réalisées chez le chien.

HELLEM, le premier, en 1960, a montré l'existence, dans les globules rouges, d'un facteur capable de transformer les plaquettes normalement non adhésives dans le plasma, en plaquettes capables d'adhérer à la plupart des surfaces, même siliconées. GAARDER et ses collaborateurs ont identifié cette substance comme étant de l'ADP, identification confirmée en France par les travaux de CAEN qui trouve un trouble du rapport ATP/ADP, dans la maladie de Willebrand. Dans le syndrome hémolytique, l'ADP libéré serait peut-être responsable de la tendance thrombosante (HELLEM). BORCHGREVINK et HELLEM ont montré l'étroit rapport entre l'hématocrite et l'adhésivité.

Très rapidement après la phase d'adhésivité survient l'agrégation. Si l'ADP, substance intracellulaire normale, libérée par les cellules endothéliales lésées peut expliquer l'adhésivité, il est difficile de faire intervenir le même mécanisme dans l'agrégation. En 1963, HOVIG a montré qu'il y avait une libération d'ADP à partir des plaquettes adhérentes à du collagène ; cette explication est d'autant plus satisfaisante que les plaquettes sont des éléments riches en ADP, et ce mécanisme pourrait même expliquer que, lorsque les plaquettes ont adhéré à d'autres substances, quartz par exemple, une agrégation puisse se produire. A un stade ultérieur, la thrombine formée dans l'atmosphère périplaquettaire, entraînerait une propagation rapide des réactions d'agrégation. L'ADP fixée à une plaquette s'unirait à une autre molécule ADP par un pont calcique (hypothèse émise par LALAND). Cette explication permet de comprendre pourquoi l'adénosine mono- et tri- phosphate aurait un rôle inhibiteur ainsi que l'EDTA, le citrate et l'oxalate à concentration élevée. L'agrégation exige un système glycolytique intact sur des plaquettes viables : les lavages et la conservation prolongée suppriment l'agrégabilité.

La thrombasthénie est le seul syndrome clinique dans lequel

l'agrégation par l'addition d'ADP ne se produit pas. Cette observation pourrait servir de test de diagnostic. A ce stade, nous avons la constitution d'agrégats qui recouvrent la plaie vasculaire mais restent perméables au sang circulant qui passe à travers d'étroits canaux.

Le stade suivant est celui de l'agrégation irréversible et de la métamorphose visqueuse ; les agrégats qui pouvaient être facilement enlevés par le flot sanguin, ont fait place à une masse plus ou moins structurée dont tous les canaux sont obstrués. Les limites des plaquettes disparaissent au microscope optique mais le microscope électronique permet d'affirmer qu'elles persistent. Cette réaction nécessite la présence de thrombine ; celle-ci serait fournie par les systèmes adsorbés dans l'atmosphère périplaquettaire (BORCHGREVINK et OWREN) ; la formation de cette thrombine serait activée par les thromboplastines tissulaires qui ne sont pas libérées en quantité suffisante pour initier la coagulation extrinsèque. Le mécanisme biochimique qui entraîne la métamorphose visqueuse a été étudié par de nombreux auteurs (LUSCHER, GRETTE, SHARP, SCHMID, et ses collaborateurs). Récemment, SCHMID et CONLEY ont prouvé expérimentalement que la thrombine agit sur une protéine qui serait peut-être du fibrinogène placé à la surface des plaquettes. Cette interaction provoque une modification de la membrane cellulaire à l'origine des modifications métaboliques importantes (activation du système glycolytique, synthèse d'ATP qui, sous l'influence de l'activité ATPasique de la protéine contractile, est fractionné en ADP.)

Aux temps plasmatiques de l'hémostase, le rôle des plaquettes n'est pas moins important, mais son étude présente moins d'intérêt pour notre travail.

Lorsque l'agglutination s'est produite, elles libèrent une série de facteurs, les uns proprement plaquettaires, les autres adsorbés à leur surface qui vont déclencher la formation de thrombine induisant la coagulation, mécanisme de sécurité venant renforcer l'hémostase précaire du clou hémostatique plaquettaire.

Ces facteurs sont : - Facteur plasmatique (adsorbé)
- Facteur accélérateur de la thrombine.
- Le facteur thromboplastique classique.
- Facteur antihéparine.

On peut citer encore : - une cothromboplastine adsorbée.
- un facteur stabilisateur de la fibrine.
- une antifibrinolysine : antiplasmine.

Enfin, nous rappellerons le fibrinogène.

Les plaquettes jouent un rôle fondamental au temps thrombodynamique de l'hémostase : celui-ci a été particulièrement éclairé par la thrombodynamographie imaginée par HARTERT en 1948 ; en France c'est LEROUX (thèse 1957) qui a montré par cette méthode tout l'intérêt que présentent les plaquettes dans l'édification du caillot.

La synérèse, propriété purement physique peut se produire en dehors de toute activité plaquettaire. Lorsque cette dernière est pratiquement achevée, commence la rétraction, phénomène qui ne se produit qu'en présence de plaquettes qualitativement et quantitativement normales. FONIO en 1952 a particulièrement étudié cette rétraction.

Dans un premier stade, les plaquettes demeurées normales orientent la polymérisation de la fibrine : celle-ci serait peut-être en rapport avec la richesse en facteur de coagulation de l'atmosphère périplaquettaire (fibrinogène-like de JOHNSON et SEEGERs).

Dans un deuxième stade, se produit la rétraction qui est sous l'action directe des plaquettes vivantes et fonctionnellement normales. (LE SOURD et PAGNIEZ ont déjà signalé ce rôle) ; cependant, pour certains auteurs, l'activité rétractile des plaquettes est due à des facteurs libérés par leur lyse (rétractozyme de FONIO, rétractine de STEFANINI et MAGALINI, sérotonine pour FENICHEL et SEEGERs). LEROUX est défenseur d'une théorie vitaliste ; si, à du plasma déplaqueté, on ajoute des plaquettes fraîches alors que la

coagulation ne survient que si les plaquettes sont mises avant l'apparition de fibrine. En clinique, BENSAUDE et RIVET ont mis en évidence la fréquence entre la thrombopénie et l'irrétectilité du caillot.

MOYENS ET MATERIEL D'ETUDE

En clinique, de nombreux tests s'offrent aux biologistes pour étudier les propriétés des plaquettes.

Certains utilisent des méthodes in vitro.

Il est possible d'étudier les propriétés coagulantes propres aux plaquettes par le test de BIGGS DOUGLAS et ses variantes.

On étudie le temps de coagulation d'un mélange de facteurs anti-hémophiliques A et B et d'une suspension de plaquettes, l'ensemble étant ajouté à un substrat (plasma déplaqueté). Ce temps de coagulation réalisé avec les différents éléments du malade est comparé au temps de coagulation réalisé par les mêmes éléments venant d'un témoin. Ce test est donc un test global, mais on peut également étudier de façon séparée les différents facteurs et en particulier, le facteur plaquettaire. Cet examen donne des résultats très intéressants, cependant la longueur et les difficultés de sa réalisation pratique, limitent son utilisation, surtout en ce qui concerne les plaquettes, éléments particulièrement fragiles où les différentes manipulations (conservation, centrifugation et lavages) doivent être faites avec beaucoup de minutie pour que le test garde toute sa valeur.

Le thrombodynamogramme permet d'apprécier, semble-t-il, d'une façon satisfaisante, l'activité thrombodynamique des plaquettes. L'intérêt réside surtout dans le couplage entre une courbe thrombodynamographique du sang total A1 et une courbe du plasma déplaqueté A2 (R.J.PROST). La différence entre les constantes A1 et A2 obtenue ainsi paraît être fonction de l'activité plaquettaire. A défaut, un dosage du fibrinogène qui influence la constante A, permettrait d'avoir une appréciation satisfaisante de l'activité thrombodynamique des plaquettes. Mais nous remarquerons que l'activité dynamique n'est qu'une des fonctions plaquettaires, que d'autre part, elle se manifeste de façon tardive, enfin que l'interférence de plusieurs

facteurs peut rendre l'interprétation de la courbe difficile.

D'autres tests in vitro permettent d'explorer la valeur des thrombocytes. Nous citerons :

- les tests morphologiques appréciés sur lames après coloration au May-Grunwald Giemsa, en contraste de phase ou sur fond noir.

- la consommation de prothrombine dans le sérum.

- l'activité plaquettaire du sérum.

- la rétraction du caillot, soit sur sang total, soit sur plasma selon la technique de Fonio qui semble plus précise.

- le test d'agglutination ou d'agrégation étudié récemment par J.P. SOULIER.

- l'adhésivité des plaquettes in vitro, technique de FONIO reprise par REVOL, permettant d'apprécier l'adhésivité, l'agglutinabilité et l'intégration des thrombocytes aux mailles de fibrine.

- Cette adhésivité fut également étudiée par WRIGHT, BOUNAMEAUX et SCHOLTE sur les parois d'un ballon de verre, par MOOLTEN, VROMEN et LELOUET sur la laine de verre. Enfin, HELLEM a mis au point une technique basée sur le passage de sang citraté dans un filtre fait de billes de verre calibrées de 0,5 mm, le débit du sang étant connu grâce à un appareil qui pousse le piston d'une seringue à une vitesse et à une pression constante. Il est donc facile, par cette méthode de connaître la surface et le temps de contact.

D'autres utilisent des méthodes in vivo.

Le temps de saignement avec ses variantes a été longtemps le seul :

- T.S. classique selon la méthode de DUKE.

- T.S. selon la méthode d'IVY.

- T.S. appréciant le volume et l'évolution du saignement dans le temps ; le doigt après incision est mis dans un Becher contenant du sérum physiologique ; on mesure le temps de saignement et on apprécie par une méthode colorimétrique la quantité de sang écoulé.

- T.S. secondaire, 24 heures après l'étude du temps de saignement classique : on enlève, avec beaucoup de soin et sans traumatisme, la croûte formée sur l'incision et on mesure le nouveau temps de saignement.

Le premier test d'adhésivité in vivo, facilement réalisable en clinique fut mis au point par BORCHGREVINK : c'est sa méthode que nous avons reprise pour étudier la valeur fonctionnelle des plaquettes chez nos malades.

Nous avons étudié 47 cas de cirrhose éthylique, le diagnostic reposant sur la clinique et les examens biologiques. Nous avons éliminé tous les malades présentant une affection pouvant perturber les résultats (cardiopathie grave, affection des voies biliaires, hémopathie, cancers, etc...).

Cliniquement, le volume du foie et de la rate a toujours été noté, parfois avec l'aide de la radiographie de la loge splénique ; souvent, lorsque l'hémostase le permettait, une laparoscopie avec biopsie hépatique est venue étayer le diagnostic. Lorsque des hémorragies digestives se produisaient ou lorsque l'on suspectait une hypertension portale, des radiographies oesophagiennes et gastro-duodénales, à la recherche de varices oesophagiennes ou de lésions ulcéreuses, ont été pratiquées. Nous n'avons pas fait de splénotomographie.

Biologiquement, nous avons exploré :

- la fonction biliaire, par le dosage de la bilirubine totale, de la bilirubine libre et conjuguée.
- le métabolisme azoté, par l'électrophorèse et le dosage des protéides totaux.
- le cholestérol a été dosé chez tous nos malades avec des résultats très variables.
- nous avons étudié la labilité plasmatique par les tests de flocculation classique inaugurés en 1925 par TAKATA qui ont donné naissance, par modification du réactif, aux tests de GROS, HANGER, MAC LAGAN, KUNKEL, WUNDERLY et DUCCI.
- un dosage de fer sérique a été pratiqué de façon à peu près constante.
- la vitesse de sédimentation a été régulièrement suivie.
- nous avons fait quelques dosages des transaminases et des phosphatases.

Le bilan hématologique répété parfois, selon les différents séjours des malades, comprenait en général :

- la numération des globules rouges et blancs.
- temps de saignement classique (DUKE).
- temps de saignement selon la méthode d'IVY modifiée par BORCHGREVINK : pratiquée à l'avant-bras par une incision de 1 cm de long et 1 mm de profondeur avec, sur le bras, un tensiomètre à la pression de 5 cm de Hg. Toutes les trente secondes, on absorbe le sang avec un papier filtre jusqu'à la fin du saignement.
- temps de coagulation.
- test de tolérance à l'héparine.
- mesure du taux de prothrombine.
- dosage du fibrinogène et recherche d'une fibrinolyse.
- un ou plusieurs thrombodynamogrammes furent pratiqués chez chaque malade.
- numération des plaquettes.

Dans 22 observations, nous avons pu pratiquer, en plus de ce bilan, le test d'adhésivité de BORCHGREVINK.

Principe : le test est basé sur la différence observée entre la numération des thrombocytes pratiqués dans le sang circulant veineux ou capillaire, et dans le sang s'écoulant d'une plaie superficielle. La différence donne le nombre de plaquettes ayant adhéré à la plaie.

Matériel : l'appareil permettant de pratiquer une incision de longueur et de profondeur déterminée, aisément standardisable, comprend une tablette en matière plastique semi-rigide et munie d'une lumière de 1 cm de long environ dans laquelle coulisse une lame coupante dépassant la tablette de 1 mm, si bien que la longueur et la profondeur de l'incision sont rigoureusement identiques dans chaque cas.

Méthode : un appareil à tension est placé sur le bras du sujet avec une pression de 5 cm de Hg. Elle restera constante pendant toute la mesure. Une incision transversale est faite sur la face

palmaire de l'avant-bras avec l'appareil décrit plus haut, en même temps qu'un chronomètre est déclenché pour mesurer le temps de saignement selon la méthode de BORCHGREVINK.

Avec une pipette à globules blancs, on prélève la première et la deuxième ou troisième goutte de sang qui s'écoule, que l'on dilue immédiatement avec le liquide à plaquette pour la numération. L'incision doit être telle que la première goutte utilisable apparaisse dans les cinquante secondes. L'excédent de sang est épongé au papier filtre ; si le saignement est prolongé, on peut prélever une ou plusieurs pipettes. A l'arrêt du saignement, on note le temps écoulé (temps de saignement selon BORCHGREVINK). Les pipettes seront transportées au laboratoire pour numérer les plaquettes recueillies à l'avant-bras, la moyenne de plusieurs numérations donnant le nombre d'éléments qui se sont échappés de la plaie. Parallèlement, par piqûre au doigt, deux ou trois gouttes de sang capillaire circulant sont prélevées. BORCHGREVINK pratiquait cette deuxième numération sur du sang veineux ; le nombre trouvé semble moins proche de la réalité puisque l'adhésion est recherchée sur une plaie capillaire. Il faut, cependant, pour éviter toute erreur en moins, faire une piqûre franche au doigt ne nécessitant qu'une pression modérée pour faire sortir le sang.

Le nombre de plaquettes adhérentes est donné par la différence entre la numération au doigt et la numération au niveau de la plaie.

26 sujets normaux ont été testés : les résultats globaux donnent une adhésivité moyenne de 91.000. Les résultats extrêmes étaient 43.000 et 163.000, résultats parfaitement superposables à ceux trouvés par BORCHGREVINK qui étaient de 96.000 pour l'adhésivité moyenne et de 48 et 185.000 pour les extrêmes.

Cependant, il faut remarquer qu'il y a des causes d'erreur liées à la différence d'élasticité de la peau, à la présence de graisse ou de cellulite, si bien que la plaie obtenue peut parfois bailler avec hernie des tissus sous-jacents ou, au contraire,

paraître insignifiante. De plus, il faut remarquer que si l'on pratique toujours une incision de 1 cm, la profondeur ne peut être aussi standardisée ; aussi, chez certains sujets à la peau particulièrement épaisse, nous l'avons un peu augmentée. Enfin, nous avons tenté de limiter les erreurs toujours importantes dans la numération des plaquettes en multipliant pour chaque examen le nombre des numérations et en n'utilisant que la moyenne.

N.B..- Nous avons profité ici de l'aide du Docteur J. DEVANT, Chef de service d'Hématologie du Centre de Transfusion sanguine de DIJON qui a, lui-même, appliqué cette technique auprès de nos malades.

FREQUENCE DE LA THROMBOPENIE
ET RELATION AVEC LA GRAVITE DE LA CIRRHOSE

Nous avons réuni 46 observations de cirrhose : la thrombocytose fut retrouvée, dans 63 % des cas, inférieure à 150.000. Le plus souvent, cependant, il s'agit de thrombopénie modérée.

Trois cas de thrombopénie extrême furent retenus, ce qui représente 7 % de notre statistique.

Dans 8 observations, nous avons une numération plaquettaire entre 50 et 100.000 : ce groupe représente 17 % des cas.

Beaucoup plus fréquentes sont les thrombopénies discrètes ; 18 cas dont la numération plaquettaire oscillait entre 100 et 150.000, soit 39 % du nombre de nos observations.

Dans 10 autres observations, nous n'avons trouvé qu'un chiffre de plaquettes faiblement diminué, inférieur à 200.000, c'est-à-dire dans 23 % des cas.

Enfin, 7 fois, les plaquettes ont été retrouvées à un chiffre normal : 15 %.

Nos résultats ne sont pas loin de ceux publiés par TRUCHOT. On note 15 % au-dessous de 50.000, 29,4 % de 50 à 100.000, 23,7 % de résultats normaux. Les cas de thrombopénie extrême nous paraissent moins fréquents, les observations à chiffre plaquettaire normal sont moins nombreuses dans notre étude.

Nous nous écartons un peu plus des résultats donnés par PAILLARD, 5 % au-dessous de 50.000, 33 % au-dessous de 100.000, 14 % au-dessous de 150.000, et 52 % supérieurs à 200.000.

MONGE, POINSO, FRUCTUS, ABRAHAM et BICKEL, admettent l'existence d'une thrombopénie dans les cirrhoses, mais considèrent qu'il est exceptionnel de la trouver très basse.

Cette thrombopénie n'est retrouvée inférieure à 200.000 par BRETTE, FAVRE-GILLY et TISSOT, que dans 44 % des cas.

Pour VERGOZ, l'atteinte plaquettaire est rare, DARNIS considère qu'elle n'est retrouvée que chez 15 % des cirrhotiques.

MARCHAL, SAMAMA et PROST, dans une étude statistique portant sur 74 cirrhoses, ne retrouvent qu'une seule fois, chez 35 malades en évolution, une diminution importante des plaquettes. Dans 25 cas au stade terminal, elles sont retrouvées normales ou seulement discrètement abaissées.

Ces variations importantes des résultats sont peut-être fonction de la catégorie de malades sur laquelle est basée la statistique. La plupart de nos malades sont des cirrhotiques graves dont beaucoup ont déjà présenté une ou plusieurs décompensations. Nombreux, sont ceux qui sont au stade terminal : le pourcentage de décès connus au cours de l'hospitalisation ou dans les quelques mois qui ont suivi, s'élève à 25 %. Sur les 12 décès, 2 fois la numération plaquettaire est inférieure à 50.000, 5 fois inférieure à 100.000, 4 fois entre 100 et 150.000. Le dernier décès est survenu au cours d'un épisode pulmonaire aigu, chez un malade dont la numération était proche de 200.000.

La diminution des plaquettes est un phénomène fréquent : nous la notons souvent au cours de la période terminale de la maladie. Elle nous paraît avoir une valeur pronostique péjorative.

THROMBOPENIE ET MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES

Dans le chapitre précédent, nous retenons que sur 12 malades décédés, 11 présentaient une nette diminution des plaquettes et dans 8 observations, on retrouvait un syndrome hémorragique grave. Existait-il, comme le laisse croire cette proportion, une relation entre le caractère thrombopénique de la cirrhose et les manifestations hémorragiques ?

Reprenant nos différents groupes d'observations, nous constatons que dans les 3 cas (2 A, 8 A, 12 B) où la thrombopénie est inférieure à 50.000, il existe deux fois des hémorragies très importantes qui sont directement responsables du décès dans un cas. Le troisième malade (2 A) présentait des gingivorragies permanentes et de nombreux hématomes.

Dans le deuxième groupe de 8 observations (20 A, 24 A, 3 B, 4 B, 8 B, 10 B, 16 B, 18 B) où la thrombopénie est inférieure à 100.000, nous retenons 3 cas d'hémorragies graves dont deux sont cause de décès. Dans deux autres observations, il existe des manifestations hémorragiques importantes et récidivantes. Les autres n'ont que des hématomes peu importants et nous ne les comptons pas dans notre statistique comme syndrome hémorragique.

Dans le troisième groupe de 18 observations ayant de 100 à 150.000 plaquettes, 5 fois des hémorragies graves se sont manifestées (13 B, 15 B, 22 B, 4 A et 5 A), dont 2 ont entraîné le décès par hémorragies digestives massives ; 3 autres avaient des hémorragies digestives de moyenne abondance ; les 10 autres n'avaient pas de manifestations hémorragiques appréciables.

Nous retenons une seule hémorragie importante dans le groupe des 10 malades ayant un chiffre plaquettaire inférieur à 200.000. Trois présentaient de discrètes hémorragies digestives ou cutanées. Les 6 autres étaient indemnes.

Enfin, dans les 7 observations où la numération plaquettaire est supérieure à 200.000, nous ne retrouvons qu'un seul syndrome hémorragique important (21 B). Cette dernière malade présentait, d'ailleurs, une hyperplaquettose (422.000). 3 autres n'avaient rien ou seulement de discrètes ecchymoses.

De ce chapitre, nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes :

- 100 % d'hémorragies dans le premier groupe.
- 62,5 % dans le deuxième.
- 44 % dans le troisième.
- 10 % dans le quatrième.
- 1 manifestation hémorragique grave avec hyperplaquettose.

Il paraît donc y avoir manifestement un parallélisme entre plaquettes et hémorragies et on serait tenté de relier les deux faits.

Cependant, lorsque les thrombocytes sont fonctionnellement normaux, leur diminution doit être très importante pour expliquer seule les hémorragies : E.MANDER et J.LAZERSON dans une étude in vitro, estimaient que, par dilution, on pouvait descendre jusqu'à 60.000 plaquettes par mm³ sans entraîner de trouble net du temps de coagulation. Chez le chien, BRINKHOUS, LEROY, CORNELL, BROWN, HAZLEHURST et VENNARD, ont déterminé que, pour avoir in vitro une bonne agglutination, les plaquettes devaient avoir une concentration supérieure à 20.000 par mm³.

En clinique, la plupart des auteurs admettent que lorsque le nombre de plaquettes est supérieur à 50.000, il faut rechercher un autre trouble de l'hémostase pour expliquer un syndrome hémorragique.

THROMBOPENIE
ET AUTRES CAUSES D'HEMORRAGIE

Nous avons déjà signalé l'importance majeure des perturbations de la crase sanguine, de l'hypertension portale et des lésions du tractus digestif dans les hémorragies des cirrhotiques. Quelle place reste-t-il aux plaquettes à côté de ces grandes causes ? Jouent-elles un rôle en association avec celles-ci ?

Parmi les cirrhoses que nous avons eu l'occasion d'étudier, nous retenons 12 cas d'hémorragies graves dominant la scène clinique et 10 où les hémorragies importantes associées soit à un ictère, soit à une ascite, étaient les plus graves manifestations de la maladie.

Nous pouvons répartir ces 22 malades de la façon suivante :

Plaquettes inférieures à 50.000 : 3 cas dans lesquels la thrombopénie semble jouer un rôle primordial. Le taux de prothrombine variait en effet, entre 50 et 70 %. Il n'existait pas de varices oesophagiennes et pas de splénomégalie. Le fibrinogène était une fois subnormal à 2,80, une fois diminué à 2,10, une fois inconnu.

Plaquettes inférieures à 100.000 : 6 cas. Chez ces malades, nous retrouvons le taux de prothrombine entre 50 et 70 % 5 fois, une seule fois inférieure à 50 %. Dans une observation (I8 B), il existait une splénomégalie et des varices oesophagiennes. Une splénoportographie envisagée n'a pu être réalisée, 2 autres présentaient des varices oesophagiennes.

Plaquettes inférieures à 150.000 : 8 cas. Chez 2 malades, le taux de prothrombine est inférieur à 50 %, 4 fois entre 50 et 70 %, une seule fois il est pratiquement normal (I3 A). Dans ce même groupe, l'hypertension portale s'est manifestée 2 fois (5 A et 24 A) par des varices oesophagiennes. Aucune perturbation classique de l'hémostase n'est retrouvée dans l'observation I3 A.

Plaquettes inférieures à 200.000 : 4 cas et dans 3 observations le taux de prothrombine oscille entre 70 et 80 %. Un malade de ce groupe avait des manifestations hémorragiques graves, mais elles étaient vraisemblablement en rapport avec l'absorption d'aspirine chez un ulcéreux connu. Dans ce groupe, nous avons retrouvé 2 fois des varices oesophagiennes.

Enfin, dans une observation (2I B), les plaquettes sont nettement augmentées (422.000). Il y a des manifestations hémorragiques cutanées et digestives graves sans signe d'hypertension portale. Nous retrouverons cette observation à propos de l'adhésivité.

De ce bref exposé, nous pouvons donc tirer les conclusions suivantes :

- Une fois, l'hémorragie est en rapport avec une lésion gastrique.

- L'hypertension portale clinique (nous n'avons pas fait de splénoportographie), est notée 6 fois et dans ces 6 observations, nous ne retrouvons que deux fois un chiffre plaquettaire inférieur à 100.000.

- La prothrombine que nous avons étudiée globalement sans différencier ses différents éléments est inférieure à 70 % 15 fois dont 3 à moins de 50 %, et on peut remarquer que c'est dans les observations où la thrombopénie est la plus importante que le taux de prothrombine est généralement le plus abaissé, excepté seulement dans les 3 observations à thrombopénie grave (inférieure à 50.000) où l'abaissement du taux de prothrombine n'est pas plus important que dans le groupe ayant de 50 à 100.000 plaquettes.

- Le fibrinogène a été étudié 16 fois dans ce groupe de malades, 5 fois la fibrinémie est basse, au-dessous de 2,10 g, 3 fois nous notons une fibrinolyse latente (mais celle-ci n'a été étudiée que pour quelques observations et nous ne pouvons juger de sa fréquence). Il nous est impossible d'établir une relation entre le fibrinogène et le nombre des plaquettes, mais nos fibrinopénies sont retrouvées chez des malades qui ont moins de 150.000 plaquettes.

Ces différentes anomalies sont retrouvées dans 19 observations. Dans deux cas (I3 A et 2I B), les hémorragies digestives graves ne sont pas expliquées par ces perturbations de l'hémostase.

On peut affirmer que, pratiquement, jamais la thrombopénie ne se manifeste de façon isolée. Il reste à déterminer son rôle exact ; c'est pourquoi nous avons recherché par la thrombodynamographie, les manifestations d'un déficit plaquettaire dans toutes nos observations.

Nous nous sommes particulièrement attachés à l'étude de a_m et a_{mx} que LEROUX a défini comme étant des constantes plaquettaires. R.J.PROST dans une thèse inspirée par G.MARCHAL, remarquait que ces constantes étaient très influencées par les variations du fibrinogène et qu'il était intéressant parallèlement au tracé thrombodynamographique du sang, de pratiquer un tracé comparatif à partir du plasma centrifugé : la différence entre les coefficients a_1 et a_2 du plasma donnerait seule une expression quantitative proche de l'activité plaquettaire. Ce deuxième tracé n'a pas été pratiqué mais nous avons dosé pondéralement le fibrinogène.

Nous avons eu la surprise de ne trouver aucune modification des coefficients a_m et a_{mx} dans le groupe des 3 observations à plaquettes inférieures à 50.000, malgré la diminution du fibrinogène dans un cas (I2 B).

Dans le groupe des 8 observations à plaquettes inférieures à 100.000, 7 thrombodynamogrammes ont été pratiqués : 2 fois ils sont très aplatis (3 B et IO B) et 2 fois, ils le sont discrètement (24 A et 4 B). Ce dernier présente une hypofibrinémie avec fibrinolyse latente. Les trois derniers tracés sont normaux.

Dans les 18 observations où la thrombocytose était comprise entre 100 et 150.000, nous ne notons que 4 tracés aplatis (I4 B, 6 B, I5 B, I2 A). 3 ne le sont que discrètement (5 A, 7 A et 9 A). Les 11 autres tracés sont normaux.

Parmi les 10 observations dans lesquelles on retrouve une

thrombopénie très modérée (150 à 200.000), 8 tracés sont normaux, I est à la limite inférieure de la normale (I7 A), le dernier enfin, était très perturbé mais la fibrinémie était très basse (1,50 g).

6 malades avaient une numération plaquettaire pratiquement normale ; 5 avaient des coefficients normaux. Chez le dernier, un tracé fait à l'entrée, alors que la fibrinémie était à 2,20 g, était très perturbé ; il est revenu à la normale après un mois de traitement.

Dans une observation , nous avons une nette augmentation des plaquettes (422.000) avec discrète diminution du coefficient r (II mm) et augmentation de a (69 mm). Ces modifications semblent s'expliquer facilement par la fibrinémie à 6,98 g.

Il semble donc que le rapport entre l'importance de la thrombopénie et les modifications am et emx ne soit pas aussi net que l'indique TRUCHOT. En effet, dans les 29 observations à thrombopénie inférieure à 150.000, nous ne retrouvons que 7 fois des coefficients perturbés et parmi ceux-ci, 4 fois la fibrinémie est égale ou inférieure à 2 g avec 2 cas de fibrinolyse.

R.J.PROST signale que dans certains cas, il y a exacerbation de la fonction dynamique plaquettaire et qu'un nombre de plaquettes donné, influence la valeur des coefficients am et emx d'une façon nettement supérieure au pourcentage numérique. Faut-il trouver là l'explication de la divergence que nous trouvons entre la thrombopénie et le thrombodynamogramme ?

Les différentes perturbations de la cirrhose évoluent de façon assez parallèle à la thrombopénie, qu'il s'agisse d'hypertension portale, de la prothrombine ou du fibrinogène. La thrombodynamographie est intéressante mais son interprétation difficile, doit être discutée. Une diminution de l'amplitude maxima n'est retrouvée que dans 25 % des cas où la thrombopénie est inférieure à 150.000

La thrombopénie paraît donc être le reflet d'un stade avancé de la maladie et d'une atteinte grave de l'ensemble des fonctions hémostatiques. Il est difficile d'établir un rapport de causalité entre les hémorragies et la thrombopénie sauf en cas de thrombopénie extrême.

FREQUENCES D'UN TROUBLE
DE L'ADHESIVITE DES PLAQUETTES
CHEZ LE CIRRHOTIQUE

Le thrombodynamogramme n'étudie en fait que la fonction dynamique des plaquettes, phénomène tardif de l'hémostase qui n'est que l'une des manifestations de l'activité plaquettaire ; de plus, plusieurs facteurs viennent modifier les constantes am et emx (fibrinogène, facteur sérum, etc...).

Aussi, avons-nous pratiqué, chez 22 de nos malades, le test d'adhésivité in vivo de BORCHGREVINK qui n'est pas un test purement plaquettaire, mais plutôt un test global du premier temps de l'hémostase durant lequel l'activité plaquettaire est primordiale. Cet examen nous semble plus intéressant que le thrombodynamogramme et d'une réalisation relativement simple.

Parmi les 22 malades étudiés, nous avons retenu 4 observations où l'adhésivité était pratiquement nulle (I2 B, I3 B, I4 B et I8 B), et 4 observations où elle était très perturbée (3 B, 4 B, I5 B et 2I B).

L'observation I2 B est celle d'un malade, décédé au cours d'un coma hépatique, qui avait des hématomes importants et des gingivorragies. Les plaquettes très basses (adhésivité 3.000 pour 2I.000 plaquettes), rendaient le test difficile à interpréter (lorsque le nombre de plaquettes circulantes est inférieur à l'adhésivité minima, le test a beaucoup moins d'intérêt) et surtout sujet à critique ; en effet, selon les auteurs américains BRINKHOUS, LEROY et leurs élèves, une bonne adhésivité nécessitait un nombre de plaquettes supérieur à 20.000 par mm³.

L'observation I3 B présentait une thrombocytémie variant entre I00 et I50.000 avec une adhésivité nulle. Nous n'avons aucune modification des constantes plaquettaires au thrombodynamogramme (r = 2I mm, am = 66 mm), fibrinogène à 5, I0 g ; le malade avait

présenté des hémorragies digestives importantes ; les nombreuses transfusions qu'il avait reçues 15 jours environ avant le test peuvent rendre l'interprétation du résultat discutable.

L'observation I4 B est celle d'une cirrhose grave dont l'adhésivité était très mauvaise à 3 tests successifs (6.000 pour 110.000 plaquettes, 0 pour 100.000 plaquettes, 24.000 pour 161.000 plaquettes) avec atteinte parallèle des constantes thrombodynamographiques (fibrinémie à 4,40 g). Les manifestations hémorragiques graves semblaient s'améliorer lorsque la malade a présenté, au cours d'un épisode infectieux pulmonaire, une nouvelle décompensation ictéro-ascitique cause du décès.

L'observation I8 B est celle d'une malade que nous avons particulièrement suivie durant ses différents séjours : elle présentait des hémorragies digestives à répétition. Malgré une adhésivité nulle, nous avons toujours eu des thrombodynamogrammes normaux avec un fibrinogène à 4,36 g. Cette malade présentait des varices oesophagiennes et une splénomégalie ; nous aurions aimé pratiquer une splénoportographie mais les perturbations importantes de la crase sanguine ont toujours été un obstacle à une étude plus complète. Nous avons appris récemment son décès par une hémorragie digestive massive en Janvier 1964.

L'observation 3 B est celle d'une malade chez laquelle 11.000 plaquettes seulement adhéraient. Cette malade présentait des hémorragies vaginales et cutanées. Le thrombodynamogramme était également très perturbé (am = 26 mm), fibrinogène normal.

L'observation 4 B : présence d'hématuries importantes s'accompagnant de nombreuses ecchymoses avec purpura des membres inférieurs. L'adhésivité était à 10.000 pour 82.000 plaquettes : le thrombodynamogramme était plus discrètement aplati (am = 43 mm), fibrinogène à 2 g.

L'observation 21 B est celle d'une cirrhose s'accompagnant d'une augmentation des thrombocytes (422.000). Le thrombodynamogramme était un peu élargi (am = 69 mm), mais le fibrinogène

était à 6,80 g. Cependant, cliniquement, nous avons un syndrome hémorragique important, digestif et cutané et malgré l'importance numérique des plaquettes, 32.000 seulement étaient capables d'adhérer.

Ainsi, dans 35 % de nos 22 observations, nous trouvons une diminution de l'adhésivité.

Nous noterons également que jamais nous n'avons retenu de modifications morphologiques des plaquettes. Jamais non plus, l'adhésivité n'est augmentée et rares sont les cas dépassant l'adhésivité moyenne (96.000) du sujet normal.

Cette diminution de l'adhésivité nous a paru plus fréquente chez la femme que chez l'homme ; en effet, sur 22 observations nous avons 9 femmes et parmi les 8 malades à l'adhésivité perturbée, il y a 6 femmes. Doit-on en conclure que les fonctions plaquettaires sont plus labiles chez la femme ? Il est bien difficile de se faire une opinion sur une aussi petite série, mais il paraît intéressant d'attirer l'attention sur ce point.

ADHESIVITE, THROMBOPENIE
ET AUTRES CAUSES D'HEMORRAGIE

Le test de BORCHGREVINK permet d'apprécier le nombre de plaquettes qui ont adhéré aux parois de la plaie. Pour que ce test ait une valeur, il faut prouver que l'adhésivité est indépendante du nombre des thrombocytes.

- Parmi les 8 cas où l'adhésivité est très faible ou nulle, qu'observons-nous ?

Observation 3 B -	Adhésivité 11.000 -	Plaquettes 63.000
Observation 4 B -	" 10.000 -	" 82.000
Observation 12 B -	" 3.000 -	" 21.000
Observation 13 B -	" 0 -	" 130.000
Observation 14 B -	" 6.000 -	" 110.000
	" 0 -	" 100.000
	" 24.000 -	" 161.000
Observation 15 B -	" 15.000 -	" 110.000
Observation 18 B -	" 0 -	" 46.000
Observation 21 B -	" 32.000 -	" 422.000

- Chez nos 22 malades, 8 ont moins de 100.000 plaquettes ; 6 ont une adhésivité perturbée, 2 ont une adhésivité normale.

Observation 10 B -	Adhésivité 27.000 -	Plaquettes 99.000
	" 51.000 -	" 63.000
Observation 16 B -	" 45.000 -	" 70.000

L'adhésivité paraît donc indépendante du nombre des plaquettes : certains malades ont une importante diminution de l'adhésivité avec une numération plaquettaire satisfaisante alors que d'autres qui ont peu de plaquettes ont une adhésivité normale.

Il est intéressant, chez ces malades qui saignent et présentent une diminution de l'adhésivité, de rechercher un autre trouble de l'hémostase :

- des signes d'hypertension portale, recherchés chaque fois, ne sont trouvés que chez une malade (I8 B).
- la prothrombine est inférieure à 50 % 2 fois (4 B et I5 B).
- le fibrinogène intervient dans 3 observations dont 2 avec fibrinolyse latente (4 B, I2 B, I5 B).

Comme pour la thrombopénie, ce trouble se situe dans un contexte et n'est pas un élément isolé. Dans 4 observations (3 B, 4B, I2 B et I8 B) en particulier, nous avons association de troubles de l'adhésivité et de thrombopénie : dans les 4 cas, le syndrome hémorragique était particulièrement important.

Parmi les 22 malades étudiés, 8 avaient une diminution de leur adhésivité, et dans ces 8 observations, nous avons des manifestations hémorragiques assez sévères.

Un neuvième malade qui lui aussi avait des manifestations hémorragiques n'avait pas de trouble de l'adhésivité mais des hématomes importants provoqués par des chutes.

De cette étude de l'adhésivité, un phénomène a particulièrement retenu notre attention. Quelle que soit la numération plaquettaire, les malades dont l'adhésivité est inférieure à 43.000 avaient une prédisposition certaine à faire des hémorragies. Or, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître qu'en clinique, il faut environ 50.000 plaquettes pour assurer une hémostase correcte. La concordance entre cette constatation clinique et les résultats du test de BORCHGREVINK est vraiment remarquable.

L'observation IO B illustre parfaitement ces faits : alors que la numération des plaquettes est à 63.000, 45.000 plaquettes ont adhéré aux lèvres de la plaie, et le malade ne présentait que de discrets hématomes.

L'adhésivité des plaquettes joue donc un rôle certain dans les manifestations hémorragiques du cirrhotique. Elle est à

rechercher quand les étiologies classiques sont en défaut. C'est le cas de l'observation 2I B qui présentait des hémorragies digestives sans varices oesophagiennes visibles radiologiquement, des épistaxis, des gingivorragies et des hématomes. Son taux de prothrombine était à 63 %, sa numération plaquettaire à 422.000, le fibrinogène voisin de 7 g. Le thrombodynamogramme exprimait une tendance à l'hypercoagulabilité. Seule, jusqu'à présent, l'importante diminution de l'adhésivité nous est apparue comme cause possible des hémorragies.

Il aurait été intéressant de connaître l'évolution de cette perturbation sous l'influence de la thérapeutique. La splénectomie pourrait-elle réparer ce déficit ? Une seule fois, nous avons retrouvé des manifestations d'hypertension portale chez ces malades, mais aucun geste chirurgical n'a pu être tenté.

Enfin, dans ce test quelle part faut-il faire à la valeur des thrombocytes, à l'atmosphère périplaquettaire, et aux parois de la plaie ? Aucun élément ne nous permet de répondre actuellement. Ce test nous fait entrevoir un facteur qui nous échappe mais qui, à côté de l'hypertension portale, de la baisse de la prothrombine et du fibrinogène, rend compte de la gravité de la maladie cirrhotique.

NOS OBSERVATIONS

Observation n° I A

(63-31 H)

M. GUIL.. M. 52 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Hématémèse survenue après une prise d'acide acétyl salicylique.

Splénomégalie	TS classique	2'
Varices oesophagiennes	TC	9'
Hématies 3.800.000	TP	87 %
Leucocytes 10.000	Fibrinémie	6,74 g

Plaquettes 164.000

T.E.G. r = 18 mm - am = 50 mm

Observation n° 2 A

(62-208 H)

M. CO.. M. 37 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-hémorragique avec encéphalopathie porto-cave. Cirrhose confirmée par la laparoscopie et la biopsie. Gingivorragies importantes.

Pas de splénomégalie	TS classique	1'30"
Hématies 4.250.000	TC	12'
Leucocytes 3.800	TP	55 %

Plaquettes 42.000

T.E.G. r = 37 mm - am = 41 mm

Observation n° 3 A
-62-290 H-

M. G.. J. 3I ans. Cirrhose éthylique hypertrophique ; décompensation ictéro-ascitique. Aspect typique de cirrhose à la laparoscopie confirmé par la biopsie.

Pas de splénomégalie	TS classique	3'20"
Hématies 5.000.000	TC	I2'30"
Leucocytes II.000	TP	63 %

Plaquettes II6.000

T.E.G. r = I5 mm - am = 60 mm

Observation n° 4 A (62-27I H)

M. D.. L. 52 ans. Cirrhose éthylique atrophique en décompensation ictéro-hémorragique. Ce malade est décédé après plusieurs hémorragies digestives massives.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	4'30"
Hématies 4.700.000	TC	I5'
Leucocytes I4.800	TP	53 %

Fibrinémie 2,IO g

Plaquettes II0.000

T.E.G. r = I5,5 mm - am = 52 mm

Observation n° 5 A (63-I03 H)

M. GUIL.. A. 53 ans. Cirrhose éthylique en décompensation ictéro-hémorragico-ascitique. Cliniquement, le foie n'a pu être perçu en raison de l'ascite.

Pas de splénomégalie	TS	2'30"
Hématies 2.780.000	TC	8'
Leucocytes IO.900	TP	46 %

Fer sérique à 536

Présence de varices oesophagiennes

Fibrinémie I,50 g Fibrinolyse après 5 heures

Plaquettes I40.000 T.E.G. r = 25 mm - am = 38 mm

Observation n° 6 A (62-105 F)

Mme H.. H. 57 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par la laparoscopie et la biopsie. Cette malade a présenté une hématurie et quelques petites hématémèses.

Suspicion radiologique de varices oesophagiennes.

Petite splénomégalie	TS classique	I'
Hématuries 3.200.000	TC	I4'
Leucocytes 3.000	TP	74 %
Plaquettes I92.000		
T.E.G. r = I7,5 mm - am = 52 mm		

Observation n° 7 A (62-15 F)

Mme MAR.. H. 57 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par un examen laparoscopique et anatomo-pathologique. Pas de manifestation hémorragique.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	4'
Hématies 322.000	TC	I8'30"
Leucocytes 8.100	TP	60 %
Fibrinémie 3,10 g		
Plaquettes 110.000, 140.000		
T.E.G. r = 23 mm - am = 49 mm		

Observation n° 8 A (62-217 F)

Mme LO.. L. 61 ans. Cirrhose éthylique atrophique en décompensation ictéro-hémorragique avec ascite et encéphalopathie portocave. Polynévrite des membres inférieurs. Présente des hématémèses importantes qui sont à l'origine d'un coma hépatique au cours duquel survient le décès.

Varices oesophagiennes	TS classique	I'30"
Pas de splénomégalie	TC	I3'
Hématies 4.800.000	TP	60 %
Leucocytes 6.700	Fibrinémie	2,80 g
Plaquettes 38.000		
T.E.G. r = 14,5 mm - am = 63 mm		

Observation n° 9 A (63-78 H)

M. LEB.. L. 58 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en dé-compensation ictéro-ascitique. Pas de manifestations hémorragiques. Foie cirrhotique à la laparoscopie confirmée par examen anatomopathologique.

Petite splénomégalie	TS classique	I'30"
Hématies 5.500.000	TC	I3'
Leucocytes 4.400	TP	75 %
Fibrinogène 3,16 g		
Plaquettes 144.000		
T.E.G. r = 27,5 mm - am = 44 mm		

Observation n° 10 A (61-443 F)

Mme LE.. H. 42 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en dé-compensation ictéro-ascitique (gingivorragies et épistaxis).

Pas de splénomégalie	TS	2'
Hématies 4.250.000	TC	21'
Leucocytes 8.000	TP	30 %
Fibrinémie 3,96 g		
Plaquettes 110.000		
T.E.G. r = 23 mm - am = 47 mm		

Observation n° 11 A (61-490 F)

Mme RO.. A. 58 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par laparoscopie et biopsie. Actuellement, décompensation ascitique. Pas d'hémorragie.

Pas de splénomégalie	TS	2'5"
Hématies 3.600.000	TC	9'
Leucocytes 6.300	TP	44 %
Plaquettes 165.000, 120.000		
T.E.G. r = 16,5 et 18 mm		
am = 56 et 62 mm		

Observation n° I2 A (62-384 H)

M. V.. L. 50 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique, peu évolutive, qui s'est considérablement améliorée avec la thérapeutique. Pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS classique	2'30"
Hématies 3.900.000	TC	10'
Leucocytes 4.800	TP	63 %
Fibrinémie 3,46 g		
Plaquettes 106.000		
T.E.G. r = 21 mm - am = 34 mm		

Observation n° I3 A (62-26 H)

M. CH.. A. 52 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique : décompensation ictérique un an auparavant ; actuellement, décompensation hémorragico-ascitique. Confirmation laparoscopique. Présente durant son hospitalisation une hématémèse grave, de nombreuses épistaxis et gingivorragies.

Pas de splénomégalie	TS classique	1'30"
Varices oesophagiennes	TC	15'
Hématies 3.750.000	TP	76 %
Leucocytes 8.900	Plaquettes	148.000
T.E.G. r = 14 et 17 mm		
am = 47,5 et 52 mm		

Observation n° I4 A (62-50 H)

M. GOB.. J. 73 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-hémorragique : nombreux mélénas et quelques hématémèses.

Pas de splénomégalie	TS	1'30"
Hématies 2.500.000	TC	21'
Leucocytes 4.500	TP	58 %
Plaquettes 140.000		
T.E.G. r = 20 mm - am = 52 mm		

Observation n° 15 A (62-317 H)

M. C.. M. 44 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique avec dys-globulinémie (augmentation des beta et gamma globuline). Epistaxis à répétition sans cause locale.

Pas de splénomégalie	TS classique	2'30"
Hématies 3.100.000	TC	13'30"
Leucocytes 11.300	TP	58 %

Fibrinémie 4,70 g

Plaquettes 330.000

T.E.G. r = 17 mm - am = 67 mm

Observation n° 16 A (61-467 F)

Mme FUE.. P. 48 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en dé-compensation ictéro-ascitique. Quelques hématomes.

Pas de splénomégalie	TS classique	5'
Hématies 3.350.000	TC	10'
Leucocytes 15.200	TP	67 %

Fibrinémie 3,28 g

Plaquettes 170.000

T.E.G. r = 11 mm - am = 58 mm

Observation n° 17 A (61-417 F)

Mme PEN.. A. 59 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en dé-compensation ictéro-hémorragique (hématurie, nombreuses ecchymoses). Décès au cours d'un coma hépatique.

Pas de splénomégalie	TS classique	3'
Hématies 3.750.000	TC	9'30"
Leucocytes 9.600	TP	76 %

Plaquettes 157.000

T.E.G. r = 15 mm - am = 46 mm

Observation n° 18 A (63-I46 H)

M. CRE.. L. 42 ans. Cirrhose éthylique confirmée par la laparoscopie et les examens anatomo-pathologiques. Pas de manifestations hémorragiques. Pas d'hépatomégalie.

Pas de splénomégalie	TS	I4'
Hématies 5.300.000	TC	9'
Leucocytes 9.600	TP	79 %

Fibrinémie 3,58 g

Plaquettes 280.000

T.E.G. r = 18 mm - am = 58 mm

Observation n° 19 A (62-I5 F)

Mme MOR.. H. 57 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par la laparoscopie et les examens anatomo-pathologiques. Pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS classique	4'
Hématies 3.220.000	TC	I8'30"
Leucocytes 8.100	TP	60 %

Fibrinémie 2,92 g

Plaquettes 110.000 et 140.000

T.E.G. r = 23 mm - am = 49 mm

Observation n° 20 A (62-248 H)

M. WU.. R. 51 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-hémorragique avec encéphalopathie porto-cave. Décès par coma hépatique. Purpura, gingivorragies et épistaxis.

Pas de splénomégalie	TS classique	I'30"
Hématies 4.800.000	TC	I4'
Leucocytes 8.000	TP	60 %
Signe du lacet positif	Fibrinémie	5,10 g

Plaquettes 161.000, 80.000, 58.000, 140.000

T.E.G. r = 28 mm, 28 mm
am = 54 mm, 52 mm

Observation n° 21 A (62-428 H)

M. PER.. L. 63 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS classique	3'
Hématies 4.800.000	TC	9'30"
Leucocytes 7.200	TP	59 %

Fibrinémie 1,50 g

Plaquettes 160.000

T.E.G. r = 31 mm - am = 32 mm

Observation n° 22 A (62-428 F)

Mme DUR.. R. 60 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique. Diabète sans perturbation du métabolisme du fer. Aspect cirrhotique à la laparoscopie confirmé par biopsie.

Pas de splénomégalie	TS classique	2'45"
Hématies 4.600.000	TC	10'
Leucocytes 6.000	TP	58 %
B.S.P. 15' = 40 % 45' = 25 %	Fibrinémie	3,10 g

Plaquettes 175.000

T.E.G. r = 18,5 mm -am = 52 mm

Observation n° 23 A (63-177 H)

M. LEO.. E. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Peu de manifestations hémorragiques (quelques hématomes).

Pas de splénomégalie		
Hématies 5.200.000	TS classique	4'
Leucocytes 5.400	TC	17'
Fibrinémie 3,78 g	TP	58 %

Fibrinolyse après 7 heures - Rétraction du caillot normale

Plaquettes 200.000

T.E.G. r = 19 mm - am = 58 mm

Observation n° 24 A (63-67 H)

M. GEO.. R. 61 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en dé-compensation ictéro-hémorragique (hématémèse et nombreuses épistaxis).

Pas de splénomégalie	TS classique	1'5"
Varices oesophagiennes	TC	12'30"
Hématies 3.700.000	TP	54 %
Leucocytes 5.200	Fibrinogène	2,60 g

Plaquettes 75.000

T.E.G. r = 27 mm - am = 44 mm

OBSERVATIONS AVEC TEST DE BORCHGREVINK

Observation n° 1 B (62-296 F)

Mme LEC.. J. 56 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique évoluant depuis deux ans. Nombreux hématomes. Foie cirrhotique à la laparoscopie.

Petite splénomégalie	TS de Duke	2'30"
Hématies 3.700.000	TC	10'
Leucocytes 4.500	TP	50 %
Test du lacet négatif	Fibrinémie	3,10 g

Plaquettes - Juillet 1962 : 132.000

Novembre 1962 : 120.000

Janvier 1963 : 146.000

Test de Borchgrevink : 40.000 pour 146.000 plaquettes

T.E.G. r = 23,5 mm - am = 49 mm

Observation n° 2 B (53-II94 H)

M. BEN.. G. 47 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique ictéro-ascitique. Première décompensation remontant à deux ans. Quelques taches purpuriques et hématomes. Confirmation laparoscopique.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	2'30"
Hématies 4.800.000	TC	15'
Leucocytes 8.200	TP	70 %

Fibrinémie 3 g

Plaquettes - Janvier 1962 : 96.000

Janvier 1963 : 152.000

Mars 1963 : 281.000

Test de Borchgrevink en Mars : 61.000 pour 281.000 plaquettes

T.E.G. en Janvier 1963 : r = 16 mm - am = 50 mm

Observation n° 3 B (62-131 F)

Mme MOIN.. L. 61 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique, en décompensation hémorragico ascitique (hémorragies vaginales, pé-téchies et ecchymoses).

Pas de splénomégalie	TS de Duke	3'
Hématies 3.750.000	Test de Borchgrevink	6'
Leucocytes 6.900	TC	15'
Signe du lacet positif	TP	53 %
Fibrinémie 3,5 g		
Plaquettes - Mars 1962 :	70.000	
Janvier 1963:	130.000	
Mars 1963 :	63.000	
Test de Borchgrevink :	11.000 pour 63.000 plaquettes	
T.E.G. r = 45 mm - am = 26 mm		

Observation n° 4 B (63-118 F)

Mme DES.. H. 53 ans. Cirrhose éthylique en décompensation ictéro-hémorragique. Hépatomégalie peu importante. Purpura - ecchymoses et hématuries.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	1'30"
Hématies 3.500.000	TS de Borchgrevink	14'
Leucocytes 5.900	TC	10'
Signe du lacet positif	TP	40 %
Fibrinémie 1,50 g		
fibrinolyse après 12 heures		
Rétraction du caillot normale		
Plaquettes - Mars 1963 :	152.000	
Mai 1963 :	150.000	
Juin 1963 :	82.000	
Test de Borchgrevink :	10.000 pour 82.000 plaquettes	
T.E.G. r = 20 mm - am = 43 mm		

Observation n° 5 B (63-312 F)

Mme SAL.. G. 53 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Hémorragies digestives microscopiques ; quelques taches purpuriques et quelques épistaxis.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	2'
Hémorroïdes importantes	Ts de Borchgrevink	3'30"
Hématies 3.660.000	TC	10'30"
Leucocytes 8.000	TP	50 %
Fibrinémie 2,20 g		
Plaquettes - Septembre 1962 :	110.000	
Janvier 1963 :	218.000	
Février 1963 :	230.000	
Test de Borchgrevink :	103.000 pour 230.000 plaquettes	
T.E.G. r = 18 mm - am = 35 mm		

Observation n° 6 B (29-286 H)

M. GAG.. A. 57 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique sans manifestations hémorragiques. Polynévrite des membres inférieurs. Confirmation laparoscopique.

Pas de splénomégalie	TS de Borchgrevink	3'30"
Hématies 4.900.000	TC	19'
Leucocytes 7.500	TP	entre 40 et 60 %
Fibrinémie 1,50 g		
Plaquettes - Janvier 1963 :	130.000	
	146.000	
	162.000	
Test de Borchgrevink :	61.000 pour 130.000 plaquettes	
T.E.G. r = 19 mm - am = 48 mm		

Observation n° 7 B (62-684 H)

M. MIT. G. 54 ans. Cirrhose éthylique qui présente un discret sub-ictère faisant redouter une décompensation. On note un très gros foie. Pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	I'30"
Hématies 5.100.000	TC	I5'
Leucocytes 8.100	TP	10 %
Fibrinémie 7,20 g		
Plaquettes - Janvier 1963 : 208.000		
Février 1963 : 169.000		
Mars 1963 : 200.000		

Test de Borchgrevink :

En Février : 124.000 pour 169.000 plaquettes

En Mars : 132.000 pour 200.000 plaquettes

T.E.G. r = 18,5 mm - am = 51 mm

Observation n° 8 B (63-62 H)

M. RAV.. M. 62 ans - Cirrhose éthylique atrophique décédé peu après son hospitalisation au cours d'un coma hépatique. Vérification par autopsie. Quelques ecchymoses plus ou moins importantes au point de piqûres, quelques taches purpuriques.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	3'
Hématies 3.600.000	TS de Borchgrevink	I5'
Leucocytes 11.200	TC	I6'
Hyperglobulinémie	TP	35 %
Plaquettes 79.000		
Test de Borchgrevink : 38.000 pour 79.000 plaquettes.		

Observation n° 9 B (63-93 H)

M. BLAN.. A. 59 ans. Cirrhose éthylique très hypertrophique non décompensée, confirmée par la laparoscopie. Il n'y a pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	1'30"
Hématies 4.900.000	TS de Borchgrevink	5'
Leucocytes 7.900	TC inc.	5'20"
Fibrinémie 4,82 g	term.	7'25"
	TP	60 à 70 %

Plaquettes : 4 numérations à 15 jours d'intervalle :

300.000 - 230.000 - 226.000 - 235.000

Test de Borchgrevink : 42.000 pour 235.000 plaquettes

T.E.G. r = 21 mm - am = 68 mm

Observation n° 10 B (62-604 H)

M. WEI.. R. 55 ans. Cirrhose hypertrophique ictéro-ascitique décompensée, confirmée par laparoscopie. On note quelques épistaxis.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	2'30"
Hématies 4.300.000	TS de Borchgrevink	8'
Leucocytes 13.000	TC	18'
Hyperbétaglobulinémie	TP	entre 20 et 50 %
Fibrinémie 3,80 g		

Plaquettes : Décembre 1962 :	127.000
Janvier 1963 :	124.000
Février 1963 :	99.000
Mars 1963 :	51.000

Test de Borchgrevink : Février 27.000 pour 99.000 plaquettes

Mars : 51.000 pour 63.000 plaquettes

T.E.G. r = 23 mm - am = 35 mm

Ce malade, sous l'influence du traitement corticoïde, semble avoir amélioré l'adhésivité de ses plaquettes malgré leur chute numérique. Il est décédé quelques mois après un épisode infectieux pulmonaire contracté au cours d'une crise d'éthylisme.

Observation n° II B (63-81 F)

Mme BRUG.. S. 58 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique, en décompensation ictéro-ascitique. Pas de manifestations hémorragiques. Confirmation laparoscopique.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	I'40"
Hématies 4.800.000	TS de Borchgrevink	4'30"
Leucocytes 8.800	TC	10'
Signe du lacet positif	TP	40 %
Fibrinémie 4,72 g		
Plaquettes : Février 1963 :	I40.000	
Mars 1963 :	I81.000	
Test de Borchgrevink :	43.000 pour I81.000 plaquettes	
T.E.G. r = 18 mm - am = 55 mm		

Observation n° I2 B (62-702 H)

M. BU.. R. 67 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Encéphalopathie porto-cave. Décède au cours d'un coma hépatique. Quelques épistaxis, hématomes nombreux et très étendus.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	I'30"
Hématies 4.800.000	TS de Borchgrevink	6'
Leucocytes 9.600	TC	I3'
Fer sérique I60 ‰	TP	57 %
Fibrinémie 2,10 g		
Plaquettes - Janvier 1963 :	30.000	
Février 1963 :	21.000	
Test de Borchgrevink :	3.000 pour I2.000 plaquettes	
T.E.G. en Janvier 1963 :	r = 23 mm - am = 50 mm	

Observation n° I3 B (63-I49 H)

M. BAZ... R. 62 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par laparoscopie. Trois hématomés graves sans lésions gastriques, ni varices oesophagiennes à la radiographie. A reçu plusieurs transfusions 15 jours avant l'étude de ses plaquettes.

Pas de splénomégalie	TS de Borchgrevink	7'
Hématies (à l'entrée 1.800.000	TC	I3'
lors des tests 3.900.000)	TP	78 %
Leucocytes 7.200		

Fibrinémie 5,10 g

Plaquettes - Avril : 130.000

Test de Borchgrevink = 0

T.E.G. r = 21 mm - am = 66 mm

Observation n° I4 B (59-435)

Mme CART.. M. 63 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique confirmée par laparoscopie chez une malade porteuse d'une petite insuffisance cardiaque. Nombreux hématomes. Décédée au cours d'une affection pulmonaire. Epistaxis fréquentes, gingivorragies.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	I'
Hématies 5.000.000	TC	7'
Leucocytes 8.100	TP	70 %

Fibrinémie 4,40 g

Plaquettes 135.000

Test de Borchgrevink : 6.000 pour 110.000 plaquettes
0 pour 100.000 plaquettes
24.000 pour 161.000 plaquettes

T.E.G. r = 27 mm - am = 26 mm

Observation n° I5 B (63-250 F)

Mme SE.. L. 46 ans - Cirrhose hypertrophique en décompensation ictéro-ascitique. Aspect cirrhotique du foie à la laparoscopie. Nombreux hématomes et purpura des membres inférieurs.

Pas de splénomégalie	TS de Borchgrevink sup. à 15'
Hématies 3.200.000	TC 18'
Leucocytes 8.400	TP 25 %
Signe du lacet très positif	Fibrinémie 2 g
Fibrinolyse après 2 heures	
Rétraction du caillot normale	
Plaquettes : 100.000 en Mai 1963	
110.000 en Juin	
Test de Borchgrevink : 15.000 pour 110.000 plaquettes	
T.E.G. r = 27 mm - am = 26 mm	

Observation n° I6 B (63-154 H)

M. BERT.. H. 71 ans. Cirrhose hypertrophique évoluant depuis plusieurs années. La laparoscopie montre un foie cirrhotique typique. Pas de signes d'hémorragie.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	1'30"
Hématies 4.900.000	TS de Borchgrevink	5'
Leucocytes 7.200	TC	14'
Fibrinémie 3,30 g	TP	70 %
Plaquettes - Mars 1963 :	60.000	
AVril 1963 :	70.000	
Test de Borchgrevink : 45.000 pour 70.000 plaquettes		
T.E.G. r = 27 mm - am = 46 mm		

Observation n° I7 B (63-39 H)

M. LAV.. L. 42 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ictérique. Aspect cirrhotique à la laparoscopie. Pas de manifestations hémorragiques.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	3'30"
Hématies 3.700.000	TS de Borchgrevink	7'
Leucocytes 4.200	TC	I3'
Fibrinémie 6,98 g	TP	75 %
Plaquettes I67.000		
I38.000		

Test de Borchgrevink : IO2.000 pour I38.000

T.E.G. r = I7 mm - am = 64 mm

Observation n° I8 B (6I-3IO F)

Mme GU.. S. 49 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique ayant présenté de nombreuses décompensations depuis 2 ans. Confirmation laparoscopique de la cirrhose. Nombreuses et dramatiques hémorragies digestives nécessitant plusieurs transfusions.

Petite splénomégalie	TS de Duke	4'
Varices oesophagiennes	TS de Borchgrevink	7'
Hématies 3.400.000	TC	I4'30"
Leucocytes 6.900	TP	56 %

Fibrinémie 4,36 g

Plaquettes : I25.000

I08.000

I26.000

En Janvier I963 : 46.000

Test de Borchgrevink = 0

T.E.G. r = 20 mm - am = 59 mm

Cette malade pour laquelle on aurait aimé pratiquer une anastomose porto-cave présentait un taux de prothrombine rendant difficile une intervention chirurgicale. Une splénoportographie (Décembre I963) coïncide avec une nouvelle hémorragie digestive. Après une amélioration d'un mois, elle décède d'une hémorragie digestive massive.

Observation n° 19 B (63-294 H)

M. VI.. C. 69 ans - Cirrhose éthylique discrètement hypertrophique en décompensation ascitique avec quelques discrets hématomes.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	3'
Hématies 3.700.000	TS de Borchgrevink	5'
Leucocytes 10.800	TC	7'30"
Fibrinémie 4,87 g	TP	44 %
Plaquettes : 135.000		
160.000		

Test de Borchgrevink : 94.000 pour 160.000 plaquettes

T.E.G. r = 32 mm - am = 56 mm

Observation n° 20 B (57 - 19 H)

M. VIR.. G. 54 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique ayant présenté une décompensation ictérique en 1962 ; actuellement, décompensation ictéro-hémorragico-ascitique. Purpuras et nombreux hématomes.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	2'30"
Hématies 4.500.000	TS de Borchgrevink	7'
Leucocytes 5.600	TC	10'
Fibrinogène 3,18	TP	59 %
Absence de fibrinolyse		
Rétraction du caillot normale		
Plaquettes en 1962 :	40.000	
en Février 1963 :	120.000	
en Septembre :	215.000	

Test de Borchgrevink : 145.000 pour 215.000 plaquettes

T.E.G. r = 15 mm - am = 52 mm

Observation n° 21 B (63-523 F)

Mme CL.. M. 60 ans. Cirrhose éthylique discrètement hypertrophique en décompensation ictéro-hémorragique. A présenté en 1956 une hématomérose pour laquelle a été pratiquée une laparatomie exploratrice qui n'aurait donné aucun résultat. Durant son séjour, fait de grosses hématoméroses s'accompagnant de méléna et d'épistaxis avec un épisode d'encéphalopathie porto-cave.

Pas de splénomégalie	TS de Borchgrevink	9'
Hématies 3.000.000	TC	13'
Leucocytes 14.800	TP	63 %
Fibrinémie 6,80 g		
Plaquettes : 360.000		
422.000		
Test de Borchgrevink : 32.000 pour 422.000 plaquettes		
T.E.G. r = 11 mm - am = 69 mm		

Observation n° 22 B (63-83 H)

M. PAG.. A. 60 ans. Cirrhose éthylique hypertrophique en décompensation ascitique. Aurait fait une petite hématomérose avant son hospitalisation.

Pas de splénomégalie	TS de Duke	1'30"
Hématies 3.800.000	TS de Borchgrevink	4'
Leucocytes 7.800	TC	17'
Fibrinémie 3,15 g	TP	75 %
Plaquettes : 69.000 à l'entrée		
Test de Borchgrevink après 2 mois de traitement :		
109.000 pour 140.000 plaquettes		
T.E.G. r = 18 mm - am = 61 mm		

C O N C L U S I O N S

Nous avons pratiqué, dans 46 observations de cirrhose alcoolique du foie, un bilan d'hémostase en étudiant particulièrement les plaquettes par la numération et le thrombodynamogramme dans le but d'apprécier l'influence éventuelle d'une diminution des plaquettes sur les hémorragies.

Dans 22 cas, nous avons complété ce bilan par la recherche d'un trouble fonctionnel plaquettaire de l'adhésivité selon la technique mise au point par BORCHGREVINK.

I - La thrombopénie est un phénomène fréquent à un taux généralement modéré (62 % entre 100 à 200.000). Rares, sont les formes extrêmes inférieures à 50.000 par millimètre-cube.

II - Il y a une relation certaine entre le nombre des plaquettes et les manifestations hémorragiques. Même si la thrombopénie extrême peut, à elle seule, expliquer les hémorragies, il faut toujours une autre cause associée. La thrombopénie nous paraît avoir une valeur pronostique péjorative.

III - La thrombopénie, en général, n'est pas isolée : elle s'associe plus ou moins, selon les cas, à d'autres perturbations. Une diminution de l'amplitude maxima du thrombodynamogramme n'est retrouvée que dans 25 % des cas où la thrombopénie est inférieure à 150.000.

IV - Un déficit fonctionnel des plaquettes est retrouvé par la technique de BORCHGREVINK dans 35 % de nos observations.

V - Il n'y a pas de rapport entre le degré de thrombopénie et la diminution de l'adhésivité. La perturbation de l'adhésivité est un élément de plus dans l'appréciation de la maladie cirrhotique. Tous ceux qui avaient une perturbation de leur adhésivité présentaient des manifestations hémorragiques graves.

Vu, le Doyen :

J.F. CIER

Le Président de la Thèse

Professeur M. LEVRAT

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 26 Février 1964

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- ABRAMI P., BERTRAND-FONTAINE, LICHTWITZ et FOUQUET.
De l'origine splénique du purpura des hépatiques.
Paris Med. I : 445, 1932.
- ADELSON E., RHEINGOLD J., et PARKER O.
Platelet and fibrinogen sequestration.
Blood. 15 : 5, 1960.
- ALAGILLE F., HARTMANN L. et FAUVERT R.
Etude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance
hépatique par les dosages différentiels de la prothrombine, de
la proconvertine, et de la proaccélérine.
Sem. Hop. Paris. 29 : 3375, 1953.
- ALAGILLE F.
La fonction hémostatique du foie. Place des protéines de la
coagulation dans l'exploration hépatique.
Rev. Franc. et Clin. et Biol. I : 79, 1956.
- BARIETY M.
Les hématémèses des cirrhotiques.
Prog. Med. 29 : 1029, Juil. 1938.
- BENHAMOU E.
Aspect hématologique des cirrhoses.
Soc. Franc. Hémat. Juin 1959.
- BERNARD J. et MATHE G.
Rate, anticorps et syndromes immuno-hématologiques.
XXX Cong. Med. ALG. 1955.
- BICKEL G.
Traitement des hémorragies digestives.
Cong. fr. med. LAUSANNE 1959.
- BIZZOZERO J.
Über einen neuen Formestandteil des Blutes und dessen Rolle
bei der Thrombose und der Blut gerinnung.
Vir. Arch. Pat. Anat. 90 : 261, 1882.
- BLAKEMOORE A.H.
Hypertension portale.
XIV Cong. Int. de CHIR. PARIS 1951.
- BLAKEMOORE A.H.
Indications des anastomoses porto-caves.
S.Gyn. Obst. 84 : 645, 1947
- BORCHGREVINK Ch.
The secondary bleeding time.
Act. med. Scandin. 162 : 361, 1958.

BORCHGREVINK Ch.

A method for measuring platelet adhesiveness in vivo.
Act. Med. Scand. I68, I57 ; I960.

BORCHGREVINK Ch.

Platelet adhesion in vivo in patients with bleeding discord.
Act. Med. Scand. I70, 2, 245. I960.

BORCHGREVINK Ch. et OWREN Pa.

The hemostatic effect of normal platelets in hemophilia and factor V deficiency.
Act. Med. Scand. I70, 375. I96I.

BOUNAMEAUX Y.

Adhésivité des plaquettes in vitro, du rôle des divers éléments plasmatiques dont la prothrombine.
C.R.Soc. Biol. I49, IO59. I955.

BOUNAMEAUX Y.

Action de la thromboplastine sur l'adhésivité des plaquettes in vitro.
C.R. Soc. Biol. I49, I285. I955.

BOUNAMEAUX Y.

Du rôle du Ca dans l'adhésivité des plaquettes in vitro.
C.R. Soc. Biol. I49, 8I7. I955.

BOUNAMEAUX Y.

Recherche sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes.
Rev. Hém. 22, I6. I957.

BOUNAMEAUX Y.

Dosage des facteurs de coagulation contenus dans l'atmosphère plasmatique des plaquettes humaines.
Rev. Fr. Chim. et Biol. 2,52. I957.

BOUNAMEAUX Y.

Accolements des plaquettes aux fibres sous-endothéliales.
C.R. Soc. Biol. I53, 865. I959.

BOUNAMEAUX Y.

Accolements des plaquettes à une surface étrangère.
Thromb. Diath; Haem. I, 209. I96I.

BRETTE R., FAVRE-GILLY J., TISSOT A., MULLER J., et THOUVEREZ J.P.

L'exploration de l'hémostase dans la cirrhose alcoolique
(25 observ.)
Rev. Int. d'Hépat. XI, n° 5 : 437, I96I.

BRINKOUS, LEROY, CORNELL, BROWN, HAZLEHURST, VENNARD.

Macroscopic studies of platelets agglutination : nature of agglutinating of plasma.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98 : 379, I958.

CAEN.

Utilisation du test photométrique pour l'étude de l'effet de l'ADP sur les plaquettes sanguines.
C.R. Soc. Fr. d'Hém. 17 Déc. 1962.

CROIZAT P., NOEL L. et REVOL L.

Hématologie clinique. La thromboélastographie.
Edit. Camugli Lyon, tome III, P. 272. 1955.

DARNIS F., HERVIER C., DELORME M.

Les hémorragies digestives au cours des cirrhoses du foie à propos de 432 observations.
Rev. du Prat. 3439, 1956.

DAUSSET J., PARAF A., BERGEROT-BLONDELL Y., et CAROLI J.

La fibrinolyse latente dans les cirrhoses du foie.
Sem. Hôp. Paris 32, 1033. 1956.

DEVANT J. et CORTET P.

Le test d'adhésivité in vivo de Borchgrevink.
Hémostase III, P. 277. 1963.

FAVRE-GILLY J., CROIZAT P., THOUVEREZ J.P.

Les troubles de la crase sanguine chez le cirrhotique. Fibrinolyse.
Abaissement du taux de la prothrombine et de ses cofacteurs.
C. Congrès d'Hématologie. Paris 1954.

FONIO A. et HENSELERS J.

Eine Klinische verwendbare Kontroll. Methode zur beurteilung der Wirkung von Anticoagulantien auf das Fibringerinsel.
Schweitz Z.Path. Bakt. 15, 598. 1952.

FONIO A.

Die thrombocyten des menschlichen Blutes.
H. Huber edi. BERN. 1942

FRAISSE H., BRIGARD C.P., ETAIX J.P.

Fibrinolyse spontanée au cours d'une cirrhose éthylique. Action des anti-enzymes.
A. App. Dig. T 52, 799. 1963.

FRUMUSAN.

Les hémorragies digestives dans les cirrhoses du foie.
Presse Médicale 71 : 1623, Oct. 1956.

GILBERT et VILLARET M.

Le syndrome d'hypertension portale.
C.R. Soc. Biol. P. 1044, 1905.

GRETTE K.

The mechanism of thrombin-catalysed hemostatic reactions in blood platelets.
Th. Norwegiam. Univ. Press., Oslo, 1962.

HELLEM A.

The adhesiveness of human blood platelets in vitro.
Th. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Supp. 1960, 51.

HELLEM A., BORCHGREVINK Ch., AMES S.B.

The role of red cells in haemostasis the relation between haematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness.
Brit. J. Haemat. 7, 42. 1961.

HOVIG T.

Thromb. diath. Haemat. 1963 (in press).

IVANOVIC N. et SOULIER J.P.

Etude in vitro de l'agrégation des plaquettes par une nouvelle méthode.
Hémostase 1,81. 1961.

IZARN P. et MATHIEU M.

L'hypothrombinémie des hépatiques ; sa fréquence et ses causes, sa place dans la pathogénie des hémorragies.
Rev. I. Hép. 2, 783. 1952.

LELOUET P.

Etude concernant l'adhésivité des plaquettes sanguines.
Thèse Paris 1962. N° 730.

LEROUX, SAMAMA, BEASLAY et PROST R.J.

La thrombodynamographie dans l'exploration fonctionnelle des plaquettes.
Transf. 5, 169. 1962.

LE SOURD et PAGNIEZ.

Etude des plaquettes de la rate.
Ann. Méd. 3, 1. 1916.

LEVRAT M., BRETTE R., JACQUOT F.

Abaissement du taux de prothrombine dans les cirrhoses alcooliques du foie.
Rev. Lyon Méd. 4, 849. 1954.

LEVRAT M., GRANDMOTTET P., TISSOT A., TRUCHOT R.

Splénectomie pour hémorragie grave au cours d'une cirrhose alcoolique avec thrombopénie sans HTP.
Arch. Mal. App. Digest. T. 51 - N° 3. 1962.

LEVRAT M. et TRUCHOT R.

Rôle de la thrombopénie dans les hémorragies des cirrhoses du foie.
Soc. Gastro. Enterol. de la région lyonnaise. 1er Juillet 1962.

LUSCHER et BETTEX-GALLAND.

Aspects biochimiques de l'hémostase.
J. Physiologique. Paris 53, 145. 1961.

IUSCHER EF.

Viscous Métamorphosis of blood platelets and clot retraction.
Vox Sang 133, 1956.

MARCHAL, LEROUX et SAMAMA.

La thrombodynamographie. Sa place actuelle en clinique.
Presse Médicale 67 : 1851. 1959.

MARCHAL G., SAMAMA M. et Melle PROST R.J.

Etude de la coagulation et de l'hémostase dans 74 cas de cir-
rhose.
Le Sang. XXXI année 8 : 709. 1960.

MENACHE D.

Atteinte du temps de saignement en pathologie hépatique.
Nouv. Rev. Fr. d'Hémat. V 3 N° 3. p. 337. 1963.

MOOLTEN E., VROMEN L.

Adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and Haemor-
ragic disorders. Diagnostic and pronostic significance of pla-
telet adhesiveness.
Amer. J.Clin. Path. 814. 1949.

MORITA H., ASADA T., GOTO S., HINO A.

Metabolism of platelets.
Saishin Igaku 10, 81. 1955.

NAJEAU Y., LARRIEU M.J. et BERNARD J.

Survie des plaquettes marquées au radiochrome.
Nouv. Rev. Fr. d'Hémat. VI. N° 1, 36. Janv. Fév. 1961.

OWREN P.A.

Physiopath. du temps de saignement.
Nouv. Rev. Fr. d'Hém. N° 3, 280. 1963.

OWREN P.A., BORCHGREVINK CH.

The Haemostatic function of plasma clotting factors adsorbed
on the platelets.
C.R. Cong. Soc. Eur. HEM. p. 356. Vienne 1961.

PAILLARD P.

Contribution à l'étude de l'anémie des cirrheses alcooliques.
Thèse Lyon 1961, n° 8.

PALMER E.D., BRICK I.B.

Some of upper gastro-intestinal hemorrhage in cirrhotic pa-
tients with oesophageal varices.
New. Engl. Jrn. Med. 248, 1057. 1958.

PALMER E.D., JAHNKE E.J. and HUGUES C.V.

Evaluation of clinical results of portal decompression in cir-
rhosis.
J.A.M.A. 164 : 746. 1957.

PEDRAZZINI et SALVICIO E.

Modifications enzymatiques des plaquettes sanguines lors des cirrhoses hépatiques avec hypothyrombinémie.

Acta hémat. Bâle 18,42. 1957.

PLAUCHU M., DELAYE J.P. et FOURNIER P.

Valeur pronostique du taux de prothrombine dans les cirrhoses alcooliques.

LYON Méd. 102, 281. 1959.

PROST R.J.

L'amplitude maxima du thrombodynamogramme. Influence des plaquettes et du fibrinogène. Application à l'étude anticorps anti-plaquettaires.

Thèse LYON 1959. N° 5.

REVOL L.

Diathèse hémorragique avec grosses anomalies morphologiques des plaquettes.

Sang, 176. 1945.

REVOL L.

Les thrombocytes pathologiques en contraste de phase.

C.R. IV Cong. Soc. Eur. d'Hémo. AMSTERDAM 1953.

REVOL L., FAVRE-GILLY J., THOUVEREZ J.P. et FOURNIER P.

Etude statistique des cas de fibrinolyse observés pendant 5 ans dans un laboratoire d'étude de la coagulation.

Le Sang 29,62. 1958.

ROSKAM J.

Role of platelets in the formation of a hemostatic plug.

C.R. Int. Symp. Henry Ford DETROIT 153. 1960.

SCHMID H.J., JACKSON D.P. et CONLEY C.L.

Mechanism of action of thrombin on platelets.

J. Invest. Cl., 41, 543. 1962.

SCHOLTE J.A.

De adhesiviteit van thrombocyten.

Thèse AMSTERDAM 1960

Rés. in Hémostase n° 1. 1961.

SEEGERS W.A.

Vue actuelle sur le rôle des plaquettes dans la coagulation sanguine.

Le Sang 27,866. 1956.

SHARP A.A.

Platelet (viscous) metamorphosis. Blood platelets.

C.R. Int. Symp. Henry Ford DETROIT, p. 153. 1960.

TRUCHOT R.

Le rôle de la thrombopénie dans les hémorragies des cirrhoses alcooliques du foie.

Thèse LYON 1962.

VARAY A. et MALLARME J.

Hypersplénisme des cirrhoses.

Arch. Mal. de l'App. digest. 52, 833. 1963.

VERGOZ D.

Les plaquettes et les fonctions d'hémostase au cours des cirrhoses alcooliques.

Le Sang XXXI année p. 711. 1960.

WEILL P.E., BOCAGE et ISCH WAHL.

Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique du foie.

Presse Médicale 30, 553. 1922.

WRIGTH H.P.

The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with various concentrations of anticoagulants.

J. Path. Bakt. 53, 255. 1941.

ZUCKER M.

Symposium sur l'hémostase spontanée.

Nouv. Rev. Fr. d'Hemato. N° 2. 1963.
